

**А.В. Москалев, А.С. Рудой, В.Н. Цыган, В.Я. Апчел**

# **АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

**2-е издание, переработанное и дополненное**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	6
Список сокращений и условных обозначений .....	7
Введение .....	13
<b>Глава 1. Исторические аспекты. Патогенез, гипотезы о механизмах индукции аутоиммунных реакций, классификация .....</b>	<b>14</b>
1.1. Исторические аспекты .....	15
1.2. Механизмы аутоиммунных реакций, понятие «аутоиммунизация» ....	16
1.3. Нозологические единицы аутоиммунной патологии. Эпидемиология .....	28
<b>Глава 2. Иммунологическая толерантность. Анергия истощения. Аутоиммунные (аутоаллергические) заболевания и болезни иммунных комплексов .....</b>	<b>33</b>
2.1. Супрессия иммунной системы (супрессия иммунного ответа, ингибирующие рецепторы, апоптоз) .....	33
2.2. Ауто толерантность .....	37
2.3. Перорально индуцированная иммунная толерантность в системе лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта .....	44
2.4. Толерантность матери к антигенам плода .....	46
2.5. Искусственная ауто толерантность (антропогенные вмешательства, аллотрансплантация) .....	46
2.6. Патологическая толерантность и сопряженность паранеопластических синдромов с аутоиммунными заболеваниями ....	52
<b>Глава 3. Механизмы, лежащие в основе запуска (индукции) аутоиммунной патологии .....</b>	<b>55</b>
3.1. Нарушение базового механизма индукции ауто толерантности — клональной делеции .....	56
3.2. Нарушение механизма редактирования гена ауто специфических рецепторов .....	58
3.3. Нарушение периферической ауто толерантности .....	60
3.4. Нарушение функции регуляторных Т-лимфоцитов .....	70
3.5. Роль цитокинов семейства TNF (свойства BAFF и APRIL) в аутоиммунных процессах .....	76
3.6. Генетические основы и экологические аспекты аутоиммунных заболеваний .....	77
<b>Глава 4. Принципы диагностики и лечения аутоиммунной патологии .....</b>	<b>80</b>
4.1. Подходы к диагностике аутоиммунной патологии .....	80
4.2. Принципы лечения аутоиммунной патологии .....	127

<b>Глава 5. Частная аутоиммунная патология</b> .....	138
5.1. Системная красная волчанка .....	138
5.2. Системная склеродермия, системный склероз .....	157
5.3. Болезнь Шегрена .....	168
5.4. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа). Перекрестные, недифференцированные формы заболеваний соединительной ткани .....	173
5.5. Ревматоидный артрит .....	179
5.6. Системные васкулиты .....	207
5.7. Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта .....	215
5.7.1. Аутоиммунный гастрит (тип А) и пернициозная анемия .....	215
5.7.2. Целиакия .....	217
5.7.3. Воспалительные заболевания кишечника .....	218
5.7.4. Аутоиммунные заболевания печени .....	222
5.8. Аутоиммунные эндокринные заболевания .....	228
5.8.1. Антитела при заболеваниях щитовидной железы .....	228
5.8.2. Аутоиммунный гипертиреозидизм .....	229
5.8.3. Аутоиммунный зоб .....	230
5.8.4. Сахарный диабет 1-го типа .....	231
5.8.5. Недостаточность надпочечников .....	233
5.8.6. Болезнь Кушинга .....	234
5.9. Заболевания нервной и нейромышечной систем с компонентом аутоиммунного воспаления .....	234
5.9.1. Рассеянный склероз .....	234
5.9.2. Синдром Гийена–Барре .....	250
5.9.3. Синдром Миллера–Фишера .....	251
5.9.4. Дерматомиозит/полимиозит .....	251
5.9.5. Миастения гравис .....	252
5.9.6. Синдром Ламберта–Итона (миастенический синдром) .....	253
5.9.7. Синдром Расмуссена .....	253
5.9.8. Болезнь Шагаса .....	253
5.10. Антифосфолипидный синдром .....	253
5.11. Болезни кожи и аутоаллергический процесс .....	255
5.12. Аутоиммунные заболевания крови .....	257
5.12.1. Тепловая гемолитическая анемия .....	257
5.12.2. Холодовая гемолитическая анемия .....	258
5.12.3. Прочие анемии .....	259
5.12.4. Аутоиммунные тромбоцитопении .....	260
5.13. Иммунопатология почек .....	261
5.13.1. Синдром Гудпасчера .....	261

---

5.14. Иммунопатология оплодотворения (бесплодие) и осложненной беременности. Диагностика иммунологического бесплодия (иммунопатология половых желез) .....	264
5.14.1. Иммунопатология оплодотворения (бесплодие) .....	264
5.14.2. Беременность и аутоиммунные заболевания .....	266
5.14.3. Антитиреоидные антитела и беременность .....	267
5.15. Ассоциативные связи нейроиммунологии с воспалением и опухолевыми процессами .....	268
Заключение .....	283
Список литературы .....	284

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ. АНЕРГИЯ ИСТОЩЕНИЯ. АУТОИММУННЫЕ (АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ) ЗАБОЛЕВАНИЯ И БОЛЕЗНИ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ**

---

### **2.1. СУПРЕССИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (СУПРЕССИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА, ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ, АПОПТОЗ)**

#### *Супрессия иммунного ответа*

Следует дифференцировать иммунологическую толерантность от супрессии уже состоявшегося иммунного ответа:

- *супрессия* — продуктивная активация клонов Т- и В-клеток начинается, реализуется, затем подавляется;
- *толерантность* — продуктивной активации Аг-специфичного иммунного ответа клонами лимфоцитов не происходит (отсутствие ответа и продукции ими эффекторных молекул на доступный специфический Аг).

В природе иммунологическая толерантность лимфоцитов нужна только по отношению к Аг собственных неповрежденных тканей организма.

*Механизмы* супрессии и толерантности одинаковы — *апоптоз* и подавление внутриклеточного метаболизма сигналами с *ингибирующих рецепторов*, однако эти механизмы реализуются на разных этапах лимфопоэза и иммуногенеза лимфоцитов.

#### *Ингибирующие рецепторы*

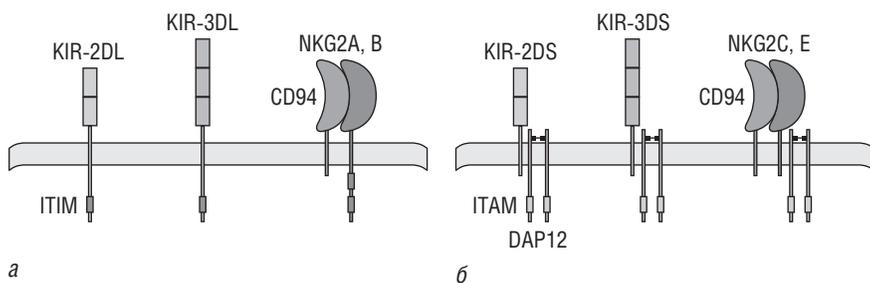
Основная функция ингибирующих рецепторов — предотвращение контактного цитолиза клеток-мишеней, несущих те же молекулы МНС-I, что и сама НК-клетка [натуральная клетка-киллер (natural killer cells)]. Известно не менее 15 мембранных молекул, функционирующих как *негативные рецепторы*, способные модулировать (подавлять) активацию клетки, вызванную другими рецепторами.

Рецепторы CD94/NKG2 и LILR [иммуноглобулиноподобные рецепторы лейкоцитов (leukocyte immunoglobulin like receptor)], экспрессируемые NK-клетками, распознают и неклассические молекулы МНС — HLA-E.

Рецепторы семейства KIR [Ig-подобные рецепторы клеток киллеров (killer cell immunoglobulin like receptor)] — большое семейство Ig-подобных рецепторов, представленных на цитотоксических лимфоцитах (ЦТЛ) и NK-клетках, через которые осуществляется контроль клеточной цитотоксичности через распознавание молекулы МНС-I. Могут проявлять активационные или ингибирующие свойства в зависимости от строения их цитоплазматической части (рис. 2.1).

Тирозинсодержащие ингибирующие последовательности [ITIM, тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)] — негативные корецепторы семейства SIRP [сигнальных регуляторных белков (signal-regulatory proteins)]. Связаны со всеми рецепторами факторов роста, включая рецепторы ряда гормонов (инсулина и пр.), взаимодействующих внутри клетки с тирозинкиназами. Представлены адгезионной молекулой CD172a — трансмембранным протеином, субстратом активации рецептора тирозинкиназы.

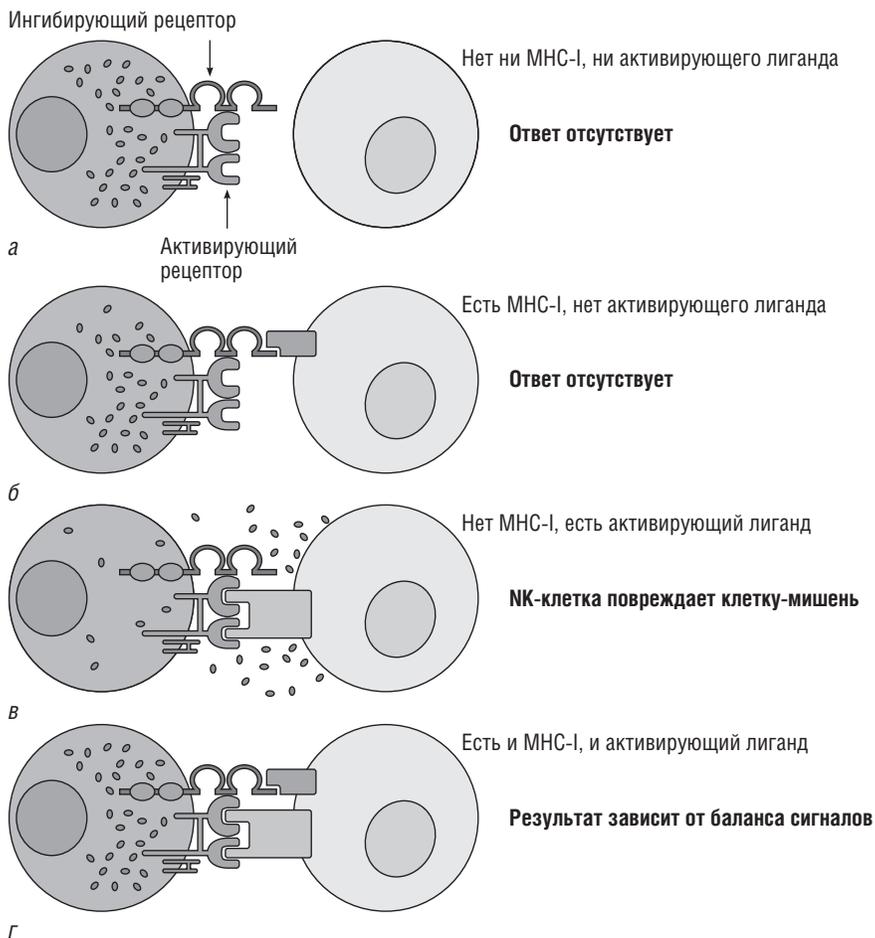
PIR-B (paired immunoglobulin-like receptor-B) — парные Ig-подобные рецепторы В-лимфоцитов (*на В-лимфоцитах*) и CTLA-4 [цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)] (*на Т-лимфоцитах*) связаны с ингибиторными



**Рис. 2.1.** Активационные (а) и ингибирующие (б) рецепторы: KIR — иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров; ITIM — тирозинсодержащие ингибирующие последовательности аминокислот в иммунорецепторах; ITAM — тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах; CD — кластер дифференциации; DAP — сигнальная адаптерная белковая молекула для натуральных киллеров; NKG2A, B, C, E — гомодимерный трансмембранный белок II типа натуральных киллеров (Kenneth M., 2012)

фосфатазами SHP-1 и SHP-2, которые блокируют активацию киназ семейства Tec и фосфолипазы PLC $\gamma$ .

Fc $\gamma$ RIIB-1/2 (рецептор для Fc-фрагмента IgG IIВ) на В-лимфоцитах и лейкоцитах миелоидного ряда распознают комплексы IgG с Ag и подавляют образование Ат и активацию лейкоцитов (рис. 2.2).



**Рис. 2.2.** Варианты реакций естественных клеток-киллеров в зависимости от экспрессии на клетках-мишенях молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и активирующих лигандов (а–г): MHC — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex); NK-клетка — натуральная клетка-киллер (natural killer cell) (Ярилин А.А., 2010)

### Апоптоз

Апоптоз (от греч. *apoptosis* — листопад) — программированная (регулируемая) гибель клетки путем деградации ее компонентов, включая конденсацию хроматина и фрагментацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), с последующим фагоцитозом макрофагами. Необходимые для апоптоза гены («программа смерти») есть в каждой клетке, но их транскрипция начинается только при получении клеткой сигнала.

Выделяют два пути реализации контроля апоптоза.

1. «Внешний» (рецепторный) путь запускается агонистом «рецептора смерти» (например, Fas-лиганд — TNF $\alpha$ ). Опосредованная лигандом олигомеризация рецептора приводит к активации каспазы-8.

2. «Внутренний» (митохондриальный) путь — большинство других проапоптозных стимулов инициируют активацию каспазы-9, которую опосредует белок, именуемый фактором активации апоптозных протеаз — Araf-1 (apoptose protease activation factor 1). Эти стимулы действуют на митохондрии, из которых выделяется цитохром С. Вместе с Araf-1 и каспазой-9 цитохром С формирует активационный комплекс (*apoptosome*). Каспаза-8 и каспаза-9 активируют *эффektorные каспазы* (например, каспазу-3), участвующие в протеолизе и вызывающие апоптоз.

Физиологическая функция:

- удаление аутореактивных клонов иммунокомпетентных клеток, регуляция численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждение генома клеток;
- аномально повышенная устойчивость (резистентность) клеток к апоптозу, значима в патогенезе аутоиммунных нарушений и злокачественных новообразований вследствие подавления процесса гибели дефектных и мутантных клеток (например, при аутоиммунном лимфопролиферативном синдроме угнетен апоптоз лимфоцитов вследствие мутации гена, кодирующего «рецептор смерти», — гликопротеин Fas);
- аномально повышенная гибель клеток путем апоптоза сопровождается острыми заболеваниями (инфекционные болезни, ишемические повреждения), а также ряд хронических заболеваний (нейродегенеративные заболевания, синдром приобретенного иммунодефицита — СПИД).

Известны несколько рецепторов, связывание которых с лигандами индуцирует апоптоз в клетке — носителе рецептора.

- TNFR1 (*TNF receptor-1*) — рецептор 1-го типа для фактора некроза опухоли и семейство родственных ему рецепторов TRAIL (*TNF-*

*related apoptosis-inducing ligand* — родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз).

- CD95 — рецептор Fas, лиганд которого FasL (Fas ligand) экспрессирован на ДК тимуса и индуцирует апоптоз тимоцитов при негативной селекции. Тот же лиганд присутствует на мембране ЦТЛ и НК-клеток и вызывает гибель клеток-мишеней.
- CD30 на тимоцитах или Т-лимфоцитах. Эта молекула тоже участвует в негативной селекции, связываясь с лигандом *CD30L* на эпителии и ДК мозговой зоны тимуса.
- Ядерный рецептор для МНС, индуцирующего апоптоз тимоцитов при позитивной селекции в тимусе и, вероятно, апоптоз активированных лимфоцитов в периферических тканях.

Факторы транскрипции, образующиеся при активации лимфоцитов, — AP-1 (активирующий белок 1), NFAT (ядерный фактор активации Т-лимфоцитов), NF-κB (ядерный фактор κ-цепи В-лимфоцитов) — способствуют экспрессии рецепторов, индуцирующих апоптоз, что приводит к гибели лимфоцитов после выполнения ими своих функций. Этот феномен получил название «индуцированная активацией клеточная смерть» (AICD — activation-induced cell death).

Гены, продукты которых предотвращают апоптоз: *Bcl-2*, *Bcl-x*, *Bcl-w*, *Mcl-1*, *ALG-3* и др. Транскрипция этих генов происходит при получении клеткой «сигнала на выживание». Для В-лимфоцитов таким сигналом служит связывание BCR [В-клеточный рецептор (B-cell antigen receptor)] с Ag, для тимоцитов — удовлетворительное связывание TCR с МНС при позитивной селекции, для периферических Т-лимфоцитов — постоянное узнавание эндогенных пептидов в комплексе с МНС.

Макрофаги и ДК сорбируют и поглощают апоптозные тельца с помощью интегринов, молекул CD36 и «рецепторов-мусорщиков», а затем разрушают их содержимое до мелких метаболитов. При этом ДК способны экспрессировать на мембране комплексы этих метаболитов с молекулами МНС-I и МНС-II (это лежит в основе развития иммунного ответа на собственные поврежденные ткани и тканевые Ag чужеродных трансплантатов).

## 2.2. АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ

Ауто толерантность — «терпимость» ИС к чужеродным для нее Ag в организме, то есть Ag-специфическая невосприимчивость, — представлена как естественная, патологическая и искусственная. Выделяют активные и пассивные механизмы формирования ауто толерантности.

Пассивные:

- 1) игнорирование аутоантигенов ИС, обусловленное их низкой концентрацией;
- 2) антигенная сегрегация (изоляция от ИС).

Активные:

- 1) элиминация аутоспецифических клонов (центральный механизм ауто толерантности);
- 2) редактирование генов аутоспецифических рецепторов;
- 3) индукция анергии аутоспецифических клонов (периферический механизм ауто толерантности);
- 4) подавление аутоспецифического ответа регуляторными клетками (доминантный механизм ауто толерантности).

Ауто толерантность (предотвращение активации и повреждения аутореактивными лимфоцитами) зависит от согласованных действий указанных механизмов, функционирующих в различных местах реализации и этапах развития ИС (табл. 2.1).

Таблица 2.1

### Механизмы ауто толерантности

Тип толерантности	Механизм	Место реализации
Центральная толерантность	Делеция (удаление, элиминация клона). Редактирование V ( $\alpha$ или $\beta$ ) гена	Тимус (кортикостероидная зона и мозговой слой) — для Т-клеток; костный мозг — для В-клеток
Периферическая анергия	Клеточная инактивация из-за слабой сигнализации (отсутствие ко стимуляции)	Вторичные лимфоидные ткани
Treg-клетки	Подавление цитокинами, межклеточными сигналами	Вторичные лимфоидные ткани и участки воспаления
Функциональные отклонения	Дифференцировка Treg-клеток, ограничивающая воспалительную цитокиновую секрецию	Вторичные лимфоидные ткани и участки воспаления
Активация индуцированной гибели клеток	Апоптоз	Вторичные лимфоидные ткани и участки воспаления
Антигенная сегрегация	Физический барьер для доступа. Аутоантигены к лимфоидной системе	Периферические органы (например, щитовидная или поджелудочная железа)

**Примечание.** Treg-клетки — регуляторные Т-клетки (regulatory T-cells).

Естественная (физиологическая) толерантность — «переносимость» системы иммунобиологического надзора за собственными Аг.

Основные механизмы развития ареактивности организма к Аг собственных тканей (аутоотолерантности) включают следующее.

#### *Антигенная сегрегация в иммунопривилегированных зонах*

Предполагает, наряду с наличием барьеров (пассивный механизм), создающих механическую изоляцию от ИС, многочисленные активные, в том числе системные, факторы, обеспечивающие локальную иммуносупрессию.

Классическими примерами так называемых *забарьерных* органов служат миелин центральной нервной системы (ЦНС), передняя (внутренняя) камера глазного яблока, семенники, яичники, волосяные фолликулы, беременная матка; неклассическими — щитовидная железа, а также в более широком толковании — слизистые оболочки кишечника (селективный иммунный ответ против патогенов, но не против комменсалов и Аг пищи), зоны опухолей, развивающийся плод.

*Изоляция* — разновидность толерантности в виде изоляции Аг иммунопривилегированных органов и тканей структурно-физиологическими тканевыми барьерами от контакта с иммуночитами. Особенности анатомического строения в значительной мере (*изоляция не является абсолютной*) ограничивают доступ к ним иммуночитов, то есть изолируют их от ИС и выключают, соответственно, афферентное звено иммунных процессов.

*Наличие тканевого барьера*, образованного в разных случаях эндотелиальными, мезотелиальными или эпителиальными клетками. Вышеперечисленные органы и ткани отделены от внутренней среды организма гематотканевыми барьерами, не имеющими сосудистых и лимфатических связей (*отсутствие лимфатического оттока*) с другими тканями (гематоэнцефалическим, гематоофтальмическим, гематотиреоидным и т.п.). Иногда барьер достаточно труднопроницаем. Например, в камеры глаза не проникают даже красители с молекулярной массой порядка 350 Да. Рассматривается роль «секвестрирующего» коллагена, базальных мембран.

*Экспрессия на клетках тканевых барьеров молекул, передающих сигналы к развитию апоптоза*, — FasL и TRAIL (одно из проявлений *активной формы изоляции*). В случае образования и миграции в иммунопривилегированный орган цитотоксических Т-клеток в момент преодоления тканевого барьера они получают сигнал через FasL или TRAIL и подвергаются апоптозу.

*Локальная иммуносупрессия.* Всегда присутствует популяция Т-лимфоцитов, способная распознать и даже дать пролиферативный ответ на Аг изолированных органов. Именно поэтому в этих тканях всегда находятся локальные иммуносупрессорные факторы: цитокины (TGF $\beta$ , IL-10), гормоны и нейропептиды (соматостатин, кальцитонин, меланоцитстимулирующий гормон, адренокортикотропный гормон), активные белки контроля системы комплемента, ответственные за быструю инактивацию компонентов комплемента. Наиболее важно наличие достаточно большого числа естественных Treg-клеток. Иммуносупрессия также обусловлена низким содержанием антигенпрезентирующих клеток (АПК), экспрессирующих молекулы МНС-II.

*Ограниченность* иммунного ответа. Поскольку все перечисленные механизмы не гарантируют полной иммунологической изоляции, существует дополнительный, системный уровень защиты, состоящий в развитии заведомо ослабленной гиперчувствительности замедленного типа, формировании Аг, не активирующих комплемент (IgG2, IgG4, IgA), и образовании адаптивных Treg-клеток при возникновении условий для ее развития.

*Клонально-селекционный механизм, или механизм отрицательной селекции*

В антенатальном (дородовом) периоде в процессе становления ИС формируется способность организма отличать «свое» от «чужого» — центральная парадигма адаптивного иммунитета. Положение выдвинуто М. Бернетом (Macfarlane Burnet) и в более раннем виде Н. Нельсом и Д. Талмейджем (Niels Jerne and David Talmage) в сформулированной ими «клонально-селекционной» гипотезе (теория «запрещенного клона»). В период эмбриогенеза все клоны иммунокомпетентных клеток, которые могли бы реагировать с Аг собственных тканей (то есть аутореактивные лимфоциты, которые подверглись антигенной перегрузке собственными Аг), элиминируются или инактивируются в вилочковой железе/костном мозге.

*Центральная селекция* — феномен отбора и ликвидации аутоцитотоксических лимфоцитов (подавление пролиферации и дифференцировки) в центральных лимфоидных органах развития ауто толерантности — тимусе и костном мозге. Допуск на данной стадии Т- и В-клеточного развития известен как «центральная толерантность». Ее базовый механизм — «клональная делеция» или «элиминация клонов» (наблюдается и при периферической толерантности) — удаление из репертуара путем апоптоза потенциально аутореактивных иммунокомпетентных клеток (только незрелых лимфоцитов, связанных, как правило, с поливалент-

ными аутоантигенами). Неточная настройка незрелых Т-лимфоцитов и других функционально неполноценных клеток активирует программу апоптоза: Т-лимфоциты, реагирующие на Аг собственного организма, экспрессируют Fas-рецепторы (CD178), на которые действуют FasL (CD95) нормальных клеток с последующим самоуничтожением и клональным исчезновением.

*Процесс отрицательной селекции* играет основную роль в ранний период жизни. Детально изучен в вилочковой железе, когда тимоциты на стадии CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> еще высокочувствительны к апоптозу (имеют низкий уровень экспрессии антиапоптотических факторов Bcl-2 и Bcl-XL). Стромальные клетки двух типов — медуллярного эпителия и ДК тимуса — индуцируют апоптоз Т-клеток, обладающих высоким сродством к аутоантигенам. Другими словами, TCR тимоцитов распознают молекулы МНС стромальных клеток, несущих пептидный фрагмент собственных белков Аг. В тимусе в ограниченном количестве спонтанно также экспрессируются внетимусные (!) органоспецифические Аг нелимфоидных органов под контролем гена *AIRE*, что дополнительно обеспечивает полноту элиминации клонов.

*Аутоспецифические В-клетки* элиминируются в результате аналогичного взаимодействия (по механизму отрицательной селекции) со стромальными клетками костного мозга и даже частично в периферических органах ИС на стадии незрелых В-клеток фенотипа IgM<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>.

*Периферическая селекция* по механизму «редактирование гена аутоспецифических рецепторов» Т- и В-клеток. Не все лимфоциты с сильными аутореактивными рецепторами подвергаются клональному удалению, а негативная селекция клонов Т- и В-клеток никогда не достигает 100% эффективности, и единичные аутоспецифические клоны могут пополнять периферический пул лимфоцитов. Существует определенный интервал до гибели клеток. В течение этого периода аутореактивные клетки могут быть спасены дальнейшей перестройкой гена. Это осуществляется заменой аутореактивного рецептора на новый, неспецифичный через механизм «редактирование рецептора».

Экспрессия гена *RAG* [рекомбинантный активирующий ген (recombination activation gene)] ответственна за запуск перестройки генов Аг-распознающих рецепторов. В частности, реаранжировка генов рецепторов лимфоцитов начинается с экспрессии под влиянием дифференцировочных стимулов генов V(D)J-рекомбинационного комплекса, одним из компонентов которого является димер рекомбиназ (экзону-клеаз) — *RAG1/RAG2*.

Механизм может быть реализован только на стадии незрелой созревающей В-клетки (про-В-II, фенотип IgM<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup>), на поверхности

которой присутствуют Ig изотипа М. Если рецептор не аутореактивен, отсутствие с ним sIgM-перекрестных связей (sIgM — секреторный IgM) позволяет прекратить перестройку генов и продолжить развитие В-клеток (экспрессия RAG-белков в конечном итоге исчезает после появления зрелого В-клеточного рецептора). При распознавании незрелыми В-клетками аутоантигенов в периферическом отделе ИС возобновляется экспрессия генов *RAG* и запускается повторная перестройка  $V_k/\lambda$ -генов Ig.

Аналогичный механизм может быть реализован только на стадии незрелой (стадия DN2) Т-клетки через запуск повторной перестройки  $V\alpha$ -гена TCR (*TRAV*), обычно приводящей к изменению специфичности TCR и утрате аутоспецифичности. Ген Т-клеточного рецептора отражает структуру генетических локусов человека, кодирующих ТКР (гены варибельного региона, представлены отдельными сегментами). Клетки, которые остаются аутореактивными, подвергаются апоптозу.

#### *Дополнительные механизмы поддержания периферической толерантности*

Существуют дополнительные механизмы поддержания периферической толерантности.

*Периферическая анергия* («неотвечаемость») — состояние функциональной ареактивности отдельных клонов лимфоцитов на специфические Ag. Лимфоциты либо вовсе теряют свои специфические Ag-распознающие рецепторы, либо становятся неактивными. Механизмы полностью не изучены. В основе феномена лежит отсутствие стимуляции при распознавании Т-клеткой аутоантигенов (то есть одностимуляционная активация через Ag-специфический рецептор), что индуцирует в Т-клетках апоптоз или потерю В-клетками молекул иммуноглобулинов.

*Анергия клеток Т-клона («клональная» анергия)*, не подвергшихся стимуляции, индуцируется после эмиграции Т-клетки из тимуса в случае сохранения ее аутоспецифичности. Анергия возможна при условии, когда Ag представляется Т-клетке «непрофессиональной» АПК, лишенной стимулирующих молекул CD80 и CD86, формирующих в норме полноценный дополнительный сигнал через молекулу CD28. Среди генов, активируемых при передаче сигнала через TCR/CD28, сильнее всего страдает экспрессия гена IL-2, наиболее важного для активации Т-клеток. Обычным исходом анергии является ускоренная гибель клетки по механизму апоптоза.

*Индукция анергии В-лимфоцитов* более сложна. Однако в соответствии с закономерностями иммунного ответа для предотвращения активации клонов В-клеток бывает достаточно элиминации или индукции анергии клонов Т-клеток той же специфичности.

*Контроль Treg-клетками.* Еще в 1970-х годах, чтобы объяснить устранение аутореактивных цитотоксических Т-клеток, было постулиро-

вано наличие в ИС «*вето*» — особой разновидности супрессорных Т-лимфоцитов, которые, сами оставаясь невредимыми, были способны заставить распознающие их аутореактивные Т-клетки самоустраниться. Речь идет об естественных Treg-лимфоцитах с мембранным фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup>CTLA-4<sup>+</sup> и экспрессирующих внутриклеточный дифференцировочный фактор Foxp3 [транскрипционный фактор регуляторных Т-лимфоцитов (fork head box protein 3)]. Особенность развития данных клеток, специфичных к аутоантигенам, в том, что они в значительной степени избегают описанной выше отрицательной селекции. Объяснением служит высокий для них порог сродства к аутоантигенам, обеспечивающий запуск летального сигнала, превышающего таковой для всех остальных Т-клеток. В связи с этим они не подвергаются апоптозу, дифференцируются в Treg-клетки и мигрируют на периферию, выявляясь в лимфатических узлах и других периферических лимфоидных тканях. Основная функция — препятствие активации аутоспецифических эффекторных Т-лимфоцитов, если таковые избежали элиминации и анергии на других этапах индукции толерантности. Следствие: аутоспецифичность Treg-клеток не только не перерастает в аутоагрессию, но, наоборот, служит условием ее предотвращения.

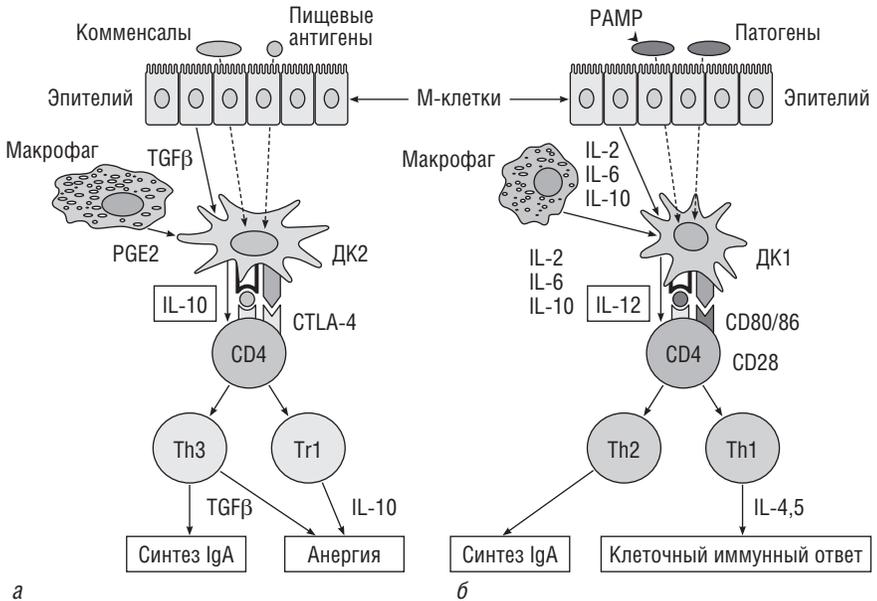
### *Резюме*

- Состояние естественной иммунологической толерантности сохраняется в течение всей жизни, ее срыв приводит к развитию аутоиммунных процессов или АИЗ.
- Тот факт, что центральная толерантность не является совершенной и некоторые аутореактивные клетки могут созреть, отражает баланс, который обеспечивает ИС между полным «очищением» от всех аутореактивных клеток и сохранением способности реагировать на патогенные микроорганизмы. Если устранение аутореактивных клеток будет слишком эффективным, рецепторный репертуар может стать слишком ограниченным и, следовательно, будет не в состоянии распознать широкий спектр патогенных микроорганизмов. Ряд АИЗ непосредственно связан с нарушением этого баланса.
- Основные и дополнительные механизмы по поддержанию центральной и/или периферической толерантности к собственным Аг (*негативная селекция/анергия клонов, контроль со стороны аутоспецифичных Treg-лимфоцитов*) осуществляются клетками центральных/периферических лимфатических органов и реализуются в конечном итоге через индукцию в последних *апоптоза*.

- Относительный вклад описанных выше механизмов в предотвращение аутоагрессии, по сути, имеет паритет — все они обязательны для поддержания ауто толерантности, нарушение которой служит основой АИЗ — одного из главных проявлений иммунопатологии. Отключение процесса отрицательной селекции и предотвращение развития регуляторных клеток неизбежно приводят к развитию фатальных полиспецифических аутоиммунных процессов.

### 2.3. ПЕРОРАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННАЯ ИММУННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ В СИСТЕМЕ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Тип иммунного ответа на макромолекулы, поступающие в слизистую оболочку, определяют АПК, прежде всего ДК, в зависимости от наличия



**Рис. 2.3.** Механизм предопределения активации и анергии Т-клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при поступлении молекул антигенов, несущих образы патогенности патоген-ассоциированной молекулярной структуры (а) и лишенных их (б): CD — кластер дифференциации; PAMP — патоген-ассоциированная молекулярная структура; CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4; IgA — иммуноглобулин А; IL — интерлейкины; Th — Т-хелпер; Tr1 — разновидность регуляторных Т-лимфоцитов, не имеют CD4, Foxp3 TGFβ — трансформирующий ростовой фактор β; PGE — простагландин Е; ДК — дендритные клетки; М-клетки — разновидность столбчатых энтероцитов (Рудой А.С. и др., 2015)

или отсутствия в их составе PAMP [патоген-ассоциированная молекулярная структура (pathogen associated molecular patterns)] (рис. 2.3). В последнем случае АПК/ДК не получают активирующих стимулов через TLR и не испытывают действия провоспалительных цитокинов, которые в этой ситуации не вырабатываются макрофагами и другими клетками. Напротив, на них действуют супрессорные факторы, вырабатываемые покоящимися клетками — макрофагами (простагландин E2) и эпителиальными клетками (TGFB). Это обуславливает приобретение ДК толерогенной активности и мембранного фенотипа, характеризуемого слабой экспрессией молекул МНС и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Толерогенные ДК секретируют не IL-12, как иммуногенные ДК, а IL-10 — цитокин, подавляющий клеточный иммунный ответ, хотя и способствующий развитию гуморального иммунного ответа.

Ключевые события в формировании толерогенных ДК происходят в пейеровых бляшках, где, как правило, эти клетки впервые взаимодействуют с Аг. Условием развития анергии служат определенные обстоятельства:

- слабая экспрессия на поверхности ДК костимулирующих молекул (зависит от наличия PAMP в Аг молекул или их фрагментов, по которым организм при помощи паттерн-распознающих рецепторов опознает потенциально опасные микроорганизмы: TLR, NOD и др.);
- физико-химическое состояние Аг;
- микроокружение: Аг, цитокины, которые регулируют активность ДК, обрабатывающих и презентующих Аг Т-лимфоцитам: IL-12 и IFN $\gamma$  способствуют проявлению иммуногенности, а IL-10 — толерогенности молекул Аг;
- наличие CD4<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих внутриклеточный фактор Foxp3 и мембранные молекулы CD25 и CTLA-4 (CD152), — они образуют самостоятельную субпопуляцию естественных Treg-клеток; их основная функция — предотвращение реакции других Т-клеток на аутоантигены, а также супрессия (ограничение) любых форм иммунного ответа.

В отсутствие образов патогенности (PAMP) в составе поступающих через слизистую оболочку молекул (пищевых, принадлежащих комменсалам) не происходит активации клеток врожденного иммунитета (макрофагов, эпителиоцитов и ДК) и развития воспалительной реакции (преобладает секреция супрессорных цитокинов); костимулирующие молекулы на ДК экспрессированы слабо. При поступлении патогенов

наличие PAMP активирует указанные клетки, побуждает их секретировать провоспалительные цитокины, усиливает экспрессию костимулирующих молекул, что обеспечивает активацию Т-клеток и развитие иммунного ответа. В наименьшей степени эти различия сказываются на синтезе IgA.

Нарушение толерантности к Ag комменсалов приводит к развитию различных форм воспалительных заболеваний кишечника. При преобладании активации Th1-клеток с повышенной секрецией IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  развивается болезнь Крона, при гиперактивации Th2-клеток с повышенной выработкой IL-4 и IL-13 — НЯК. При срыве толерантности к пищевым Ag развивается пищевая аллергия, обусловленная повышенной активностью Th2-клеток и IgE<sup>+</sup> В-клеток.

#### 2.4. ТОЛЕРАНТНОСТЬ МАТЕРИ К АНТИГЕНАМ ПЛОДА

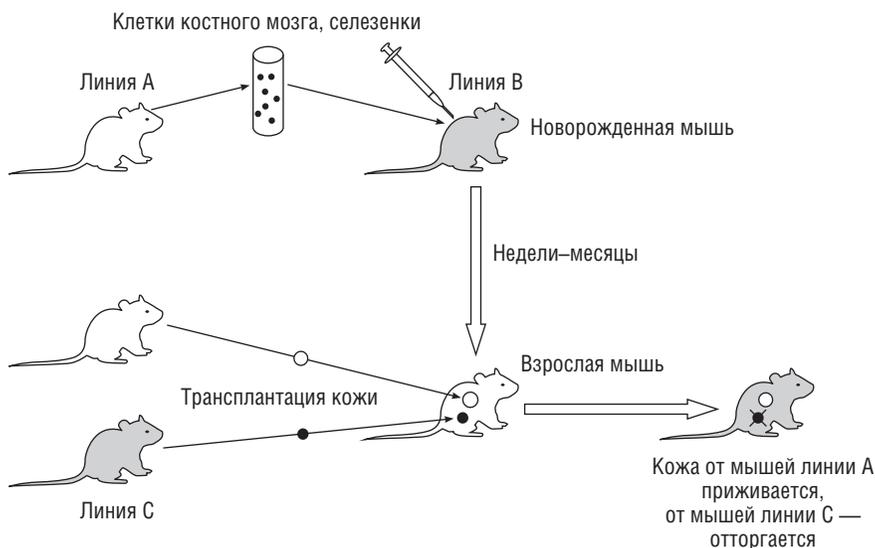
Особый вид толерантности наблюдается у матери к Ag плода в период его вынашивания. Беременность является, по сути, экспериментом природы, который может продемонстрировать роль At (At IgG, но не Т-клетки могут проникать через плаценту) в этиологии заболеваний. Трофобласт не выступает в качестве абсолютного барьера между матерью и плодом, и фетальные клетки крови могут проникать через плаценту и обнаруживаться в крови матери, хотя и в очень малых количествах. Трофобласт — наружный слой плаценты (внутренняя поверхность между тканями матери и плода) не экспрессирует белки МНС классов I и II. Цитотрофобласт защищен от NK-клеток в силу экспрессии «неклассических» с ограниченным полиморфизмом молекул МНС-I, относимых к подклассу HLA-G. Этот белок не участвует в презентации Ag, зато распознает два основных ингибирующих рецептора NK-клеток — KIR1 и KIR2, связывается с ними и ингибирует NK-киллинг. Распознавание их обуславливает генерацию сигналов, блокирующих цитолитическую активность и другие ее проявления. Отмечено подавление под влиянием HLA-G способности цитотоксических лимфоцитов секретировать IFN $\gamma$  и усилить секрецию TGF $\beta$ .

#### 2.5. ИСКУССТВЕННАЯ АУТОТОЛЕРАНТНОСТЬ (АНТРОПОГЕННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА, АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ)

Торможение ИС при антропогенных вмешательствах было открыто еще в 1945 году. Дж. Оуэн (J. Owen) описал *химеризм* — устойчивое сосуществование в одном организме клеток разного генотипа [эритроцитов

телят-близнецов, у которых в эмбриональном периоде было сращение (анастомоз) сосудов пуповины], что дало начало целенаправленным поискам способа индукции неответчаемости на чужеродные Аг — толерантности («терпимости»).

*Искусственная аутолерантность* характеризуется специфическим подавлением иммунного ответа, возникшим после предварительного введения Аг. В 1953 г. были опубликованы результаты экспериментов Р. Биллингема (R. Billingham), Л. Брента (L. Brent) и П. Медавара (P. Medawar) по индукции иммунологической толерантности. Оказалось, что если эмбрионам белых мышей ввести клетки селезенки других линий мышей (черных), то взрослые белые особи, выросшие из этих эмбрионов, не отторгают трансплантаты кожи черных мышей, то есть становятся к ним толерантными. Обычные мыши отторгали такие аллогенные трансплантаты (рис. 2.4). Аналогичные опыты провел М. Гашек (M. Hasek) на разных породах кур. Позже был установлен временной интервал, при котором существует возможность индуцировать иммунологическую толерантность введением аллогенных клеток, четко связанный со сроком «созревания» (современное понятие «*периферализация*»), то есть заселение вторичных лимфоидных органов и ослабление



**Рис. 2.4.** Схема индукции иммунологической толерантности в эксперименте на мышах с помощью введения размножающихся клеток реципиентам с незрелой иммунной системой и тестирования в последующем у взрослых животных (Ярилин А.А., 2010)

зависимости Т-клеток от тимуса) ИС (внутриутробный контакт организма с Аг в первые сутки после рождения).

Такая толерантность объясняется тем, что в эмбриогенезе происходит гибель или супрессия клонов — предшественников Т-лимфоцитов, способных взаимодействовать с Аг. Толерантность может развиваться на любые Аг: аллогенные клетки, вирусные и бактериальные Аг. Она может быть полной — отсутствие ответа и частичной — подавление синтеза Аг одного изотипа или Т-клеточного ответа.

Существует *врожденная* и *приобретенная* толерантность. К *врожденной* относится ауто толерантность к собственным клеткам и молекулам. Она нарушается при аутоиммунных реакциях. Особый вид толерантности наблюдается у матери к Аг плода в период его вынашивания. *Приобретенная* толерантность бывает двух видов: *высокодозовая* и *низкодозовая*.

Высокодозовая толерантность возникает при попадании в организм больших доз Аг, особенно введенного на фоне подавления иммунитета (облучение, применение иммунодепрессантов). Такое большое количество Аг вызывает гибель реактивных к нему лимфоцитов (*иммунологический паралич*). В ситуациях высокодозовой толерантности может иметь место *клональная делеция* (элиминация, инактивация) антигенреактивного клона в результате апоптоза или анергии — блокада рецепторов специфических клонов Т- и В-лимфоцитов. *Анергия* — неответаемость на Аг — встречается как вариант высокодозовой толерантности на фоне подавления иммунного ответа.

Низкодозовая толерантность возникает при введении малых доз определенных Аг. Она может быть обусловлена активацией Т- или В-клеток-супрессоров, подавляющих иммунную реакцию. Особым ее видом является десенсибилизация и специфическая иммунотерапия (аллерговакцинация) аллергенами при лечении аллергических заболеваний, когда введение малых, а затем больших доз аллергена подавляет иммуоаллергический ответ. Считают, что характерный для аллергии синтез Аг класса IgE переключается на образование Аг класса IgG4 или угнетается активность Th2-типа.

Толерантность удается индуцировать также у взрослых животных при предварительном разрушении лимфоидной ткани облучением или цитотоксическими агентами. Иммунологическая толерантность — не просто состояние иммунодепрессии (хотя иммунодепрессия часто является фоном, на котором удается индуцировать толерантность), поскольку неответаемость распространяется только на Аг, использованные для индукции толерантности, тогда как способность к иммунному ответу на другие Аг у животных сохраняется. Иными словами, иммуно-

логическая толерантность представляет собой специфическое подавление способности к иммунному ответу на уровне отдельных клонов лимфоцитов. Оптимальный материал для индукции толерантности — пролиферирующие клетки кроветворной и иммунной систем. Это связано, во-первых, с длительным персистированием этих клеток в организме вследствие их способности к самовоспроизведению, а во-вторых, с высоким уровнем экспрессии ими молекул МНС обоих классов. В результате формируется длительный химеризм, что служит обязательным условием поддержания состояния толерантности. Важно сохранение в организме хозяина ДК донора, почти всегда присутствующих в трансплантируемой ткани.

Вскоре после открытия иммунологической толерантности было установлено, что можно индуцировать специфическую неотвечаемость и на растворимые Аг. Толерантность вызывали внутривенным введением некоторых сывороточных белков, освобожденных от молекулярных агрегатов ультрацентрифугированием или «биологическим фильтрованием» — пропусканьем через организм мыши. Толерантность к растворимым Аг можно индуцировать на двух дозовых уровнях, в результате чего получают низкодозовую и высокодозовую толерантность. Существуют некоторые структурные особенности Аг или их физико-химического состояния, благоприятствующие индукции толерантности, которые можно обозначить как толерогенность. Отмена состояния иммунологической толерантности может произойти спонтанно после удаления из организма Аг (в случае его связи с клетками — после устранения химеризма). Прерывание толерантности может быть ускорено с помощью воздействий, повреждающих лимфоциты и требующих восстановления лимфоидной системы, при условии отсутствия толерогена в период регенерации. Толерантность удается преодолеть введением сингенных лимфоцитов от нетолерантных животных (особенно эффективно толерантность отменяется при введении лимфоцитов от животных, иммунизированных соответствующим Аг). Наконец, отмене толерантности способствует иммунизация Аг, перекрестно реагирующим с Аг, использованным для индукции толерантности.

Приведенные выше данные свидетельствуют, что иммунологическая толерантность есть некая форма активности ИС. Классическая трактовка природы иммунологической толерантности состоит в том, что введенный Аг вызывает элиминацию или анергию клонов лимфоцитов, которые его распознают. По-видимому, именно с возможностью реализации такого процесса, как элиминация клонов (наиболее радикального механизма толерантности), связаны возрастные ограничения индукции толерантности путем введения клеток интактным реципиентам.

Вероятно, такая возможность требует наличия на периферии ИС лимфоцитов, отвечающих гибелью (а не активацией, как у взрослых) на действие Аг, а такие клетки содержатся в организме лишь в течение короткого срока после рождения. Для поддержания толерантности необходимо установление химеризма на уровне костного мозга, в результате чего в тимус поступают ДК донорского генотипа, несущие Аг, к которому индуцирована толерантность. Эти клетки обеспечивают элиминацию соответствующих клеток на уровне отрицательной селекции.

Нарушение химеризма приводит к прекращению такой селекции и потере толерантности. Индукцию толерантности растворимыми Аг первоначально трактовали как результат «обхода» нормального механизма поглощения и переработки Аг макрофагами. В настоящее время это можно объяснить сходным, но несколько иным образом: безагрегатные Аг действительно не активируют макрофаги, которые вследствие этого не выделяют провоспалительные цитокины, необходимые для стимуляции созревания иммуногенных ДК (DC1). В результате Аг поглощают незрелые или DC2-ДК, являющиеся толерогенными, так как они способны индуцировать анергию Т-клеток, которым презентуют Аг. Толерантность, индуцированная белками, временная, поскольку с удалением Аг восстанавливается нормальный процесс презентации с участием DC1-клеток. Объекты действия толерогенов и толерогенных факторов — преимущественно Т-лимфоциты, особенно Т-хелперы, первыми получающие сигнал от ДК. Поскольку от активации Т-хелперов зависят практически все формы иммунного ответа, их «толеризации» обычно бывает достаточно для предотвращения развития иммунного ответа. Однако в опытах с индукцией иммунологической толерантности разными дозами белковых Аг показано, что В-клетки тоже могут приобрести состояние специфической неответственности, но для этого необходимы более высокие дозы Аг и достигнутое состояние бывает менее стабильным.

Хотя превентивная индукция иммунологической толерантности к Аг тканевых трансплантатов донора применения не нашла, ее индукцию с помощью иммунодепрессивных воздействий (прежде всего циклоспорина) после пересадки органов используют повсеместно, и она служит основой всех удачных случаев приживления аллогенных тканей. Индукция взаимной толерантности тканей реципиента и донора является также условием для формирования устойчивого химеризма.

Трансплантация может быть успешной только при развитии иммунологической толерантности организма реципиента к Аг транс-

плантата (на практике это достигается путем медикаментозной иммуносупрессии со всеми ее побочными эффектами), в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей.

*Сверхострое отторжение* происходит во время или вскоре после операции. При этом развивается окклюзия кровеносных сосудов, связывающих трансплантат с организмом реципиента. Это происходит, если реципиент уже был иммунизирован Аг донора (или Аг, перекрестно реагирующими с Аг донора) и в крови реципиента есть достаточное количество Ат к Аг стенок сосудов или клеток крови донора. Эти Ат немедленно связываются со стенкой сосудов трансплантата, активируют комплемент и систему коагуляции крови, что приводит к быстрому тромбозу сосудов и выключению органа из кровотока.

*Острое отторжение* — нормальный первичный иммунный ответ на трансплантат при отсутствии медикаментозной иммуносупрессии. В разрушение трансплантата могут быть вовлечены все известные эффекторные механизмы иммунного ответа — Ат-зависимые (Ат-зависимая клеточная цитотоксичность, активация комплемента иммунными комплексами и др.) и Ат-независимые ( $CD8^+$  ЦТЛ; Th1-клетки активируют макрофаги, индуцируя гиперчувствительность замедленного типа; Th2-клетки активируют эозинофилы посредством продуцируемого ими IL-5).

*Отсроченное отторжение* по эффекторным механизмам аналогично острому отторжению, однако в результате эффективной иммуносупрессии индукция иммунного ответа откладывается на несколько лет.

Для поддержания толерантности необходимо установление химеризма на уровне костного мозга, в результате чего в тимус поступают ДК донорского генотипа, несущие Аг, к которому индуцирована толерантность. Эти клетки обеспечивают элиминацию соответствующих клеток на уровне отрицательной селекции. Формирование длительного химеризма служит обязательным условием поддержания состояния толерантности — в случае нарушения химеризма прекращается отрицательная селекция и толерантность утрачивается. Важно сохранение в организме хозяина ДК донора, почти всегда присутствующих в трансплантируемой ткани. Трансплантация может быть успешной только при развитии иммунологической толерантности организма реципиента к Аг трансплантата, что достигается путем медикаментозной иммуносупрессии (циклоспорин), так как превентивная индукция иммунологической толерантности к Аг тканевых трансплантатов донора применения на практике не нашла.

Рассмотрим *феномен игнорирования Аг*, суть которого состоит в том, что Аг не может вызвать эффекторный ответ ИС:

- концентрация Аг в организме ниже пороговой (феномен игнорирования Аг, присутствующих в слишком низких концентрациях); наличие порога концентрации важно и для формирования ауто толерантности, и для индукции иммунного ответа;
- Аг недоступен для распознавания ИС, в частности, развивающихся клеток в костном мозге/селезенке [феномен игнорирования Аг, секвестрированных (недоступных) для распознавания ИС];
- Аг может так слабо связываться с Т- и В-клеточным рецептором, что не создает активирующего сигнала.

Игнорированные клетки не должны рассматриваться как инертные, и они принципиально отличаются от клеток с не-аутореактивными рецепторами, так как, в отличие от последних, которые никогда не могут быть активированы аутоантигенами, они могут развить иммунный ответ на подобные Аг, к которым ауто толерантность не сформировалась.

Игнорированные клетки могут быть активированы при определенных условиях, таких как воспаление (при иммунном ответе, когда значительно нарастает концентрация Аг с определенным идиотипом), и/или когда сам Аг становится доступным, и/или Аг достигает необычно высокой концентрации, например, при увеличении экспрессии опухоль-ассоциированного Аг (до того вырабатывавшегося немногочисленными клетками).

Приведенные выше данные свидетельствуют, что приобретенная иммунологическая толерантность есть некая форма активности ИС.

## **2.6. ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И СОПРЯЖЕННОСТЬ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Патологическая толерантность — это «терпимость» системы иммунобиологического надзора к чужеродным Аг, чаще всего бактериям, вирусам, паразитам, грибам и, что представляется очень важным, к клеткам опухолей. Наблюдается при амилоидозе, денатурации белковых молекул при массивных ожогах, их аномальном синтезе в печени, введении большого количества белоксодержащих растворов (цельной крови, плазмы), гибели цитотоксических Т-лимфоцитов с развитием Т-клеточного иммунодефицита. Осуществляется через экспрессию, к примеру, опухолевыми клетками FasL, что запускает программу апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов через их Fas-рецепторы.

Нередко аутоиммунные процессы при ревматических заболеваниях (особенно полиартрите, волчаночноподобном и склероподобном синдромах) сопровождаются паранеопластическим процессом (злокачественными новообразованиями), и напротив, при лимфопролиферативных заболеваниях и неоплазмах других локализаций часто обнаруживаются симптомы АИЗ (табл. 2.2).

Такая ассоциация имеет следующие причины: злокачественная трансформация лимфоидной ткани при условии постоянного антигенного стимула; развитие аутоиммунных процессов на фоне первичного

Таблица 2.2

### Сопряженность паранеопластических и аутоиммунных процессов

Тип лимфопролиферативных опухолей и опухолей другой локализации	Ревматические заболевания
Острый лейкоз	Полиартрит у детей
Лимфомы низкой злокачественности	Полиартрит, напоминающий ревмокардит, аутоиммунная и иммунокомплексная патология
Ангиоиммунобластная лимфома	Полиартрит, аутоиммунные нарушения
Волосатоклеточный лейкоз	Полиартрит, аутоиммунные нарушения, васкулит
T-клеточный лейкоз (лимфома у взрослых, связанная с инфекцией HTLV-1)	Полиартрит, бурсит, периартикулярные узелки
Моноклональная гаммапатия	Боли в костях, остеолиз, остеопороз
Лимфопролиферативные опухоли и метастазы в кости	Вторичная подагра; пирофосфатная артропатия
Лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз, миеломы	РА
Синдром повышенной вязкости крови (макроглобулинемия Вандельстрема и множественная миелома)	Криоглобулинемия
Рак плевры, диафрагмы, реже — ЖКТ. Бронхогенный рак. Рак молочной железы	Гипертрофическая остеоартропатия, ДМ
Рак легких, бронхов	Ревматическая полимиалгия
Мелкоклеточный рак легкого	Миастенический синдром Ламберта–Итона

**Примечание.** HTLV — T-лимфотропный вирус человека (human T-cell leukemia virus).

дефекта иммунокомпетентных клеток; нарушения, обусловленные как пролиферацией аномального клеточного клона (в результате мутации), так и процессами аутоиммунизации. Механизмы, лежащие в основе коморбидных состояний, можно свести к следующим:

- 1) иммунодефициты и иммунодефицитные состояния;
- 2) чрезмерное повышение активности супрессорной функции Т-лимфоцитов (торможение созревания эффекторных клеток);
- 3) ингибирование (блокада) цитотоксических реакций клеточного иммунитета на Аг (чаще всего вирусосодержащих клеток);
- 4) перегрузка иммуноцитов избытком образующихся в организме или вводимых в него извне чужеродных Аг.

При первичных иммунодефицитах часто обнаруживают признаки аутоиммунных процессов. Высокая частота аутоиммунных нарушений выявлена при сцепленной с полом гипогаммаглобулинемии, недостаточности IgA, иммунодефицитах с гиперпродукцией IgA, при атаксии–телеангиэктазии, тимоме, при синдроме Вискотта–Олдрича. Известен целый ряд АИЗ, при которых были идентифицированы иммунодефициты (прежде всего связанные с функцией Т-клеток). У лиц с системными заболеваниями этот феномен выражен чаще (при СКВ в 50–90% случаев), чем с органоспецифическими (при тиреоидите в 20–40% наблюдений).

Как показали экспериментальные данные, общей причиной выявленных нарушений может быть вирусная инфекция. Индукция неоплазм увеличивается по мере увеличения продолжительности и, что важно, при хроническом течении болезни, например, при СШ риск заболевания раком возрастает в 40 раз.